FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 24

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame Arlette DEVILLE-CAUNOIS
Née le 8 Juin 1935
à SEDAN (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ISOENZYMES DE LA LACTICO-DESHYDROGENASE

Président :
Monsieur le Professeur Pierre DESGREZ

IMPRIMERIE COULON, 17, Rue Camille-Lenoir - REIMS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame Arlette DEVILLE-CAUNOIS
Née le 8 Juin 1935
à SEDAN (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ISOENZYMES DE LA LACTICO-DESHYDROGENASE

Président :
Monsieur le Professeur Pierre DESGREZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biophysique médicale	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)

	MM.
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
— — (Boussicaut)		LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
— — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphal (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Laribosière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie scolaire (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
— — (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribosière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie		MOZZICONACCI (P.)

	MM.
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Laribosière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.)
			GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
	GONNARD (P.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), (M.-F.), ROBERGE Mlles DUROZOY (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents, auxquels je dois tout,

A mon Mari, à mon Fils,

A ma Famille,

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre DESGREZ,
Professeur de Biochimie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur L. VILDE,

Directeur de l'Ecole de Médecine de Reims,
Professeur titulaire de la Chaire de Pathologie Médicale,
Médecin des Hôpitaux de Reims,
Officier des Palmes académiques,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur J.P. BOREL,
Professeur Agrégé de Biochimie Médicale,
Médecin Biologiste des Hôpitaux de Reims.

Que ce travail qu'il a dirigé lui soit un témoignage de reconnaissance et de respect.

A mes Maîtres Médecins, Chirurgiens, Spécialistes
des Hôpitaux de Reims,

qui, au cours de nos années d'Externat, nous ont dispensé leur enseignement.

A mes Maîtres Professeurs à l'Ecole de Médecine de Reims et de la Faculté de Médecine de Paris,

qu'ils trouvent ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Je remercie bien vivement les services qui, en nous confiant leurs prélèvements et dossiers, nous ont permis de réaliser ce travail.

Contribution à l'Étude des Isoenzymes de la Lactico-deshydrogénase

La Biochimie moderne est la science de l'Enzymologie. On connaît depuis longtemps l'existence d'enzymes dans le plasma. Plus particulièrement ces dix dernières années, de très nombreuses études leur ont été consacrées car, à côté du grand intérêt qu'ils suscitent dans le cadre de la biochimie générale par les problèmes qu'ils posent : leur origine, leur action, leur devenir..., tous problèmes touchant au métabolisme général des protéines, ils ont une valeur sémiologique considérable.

La Biochimie clinique a bénéficié de l'évolution de la Biochimie en général. Il est de plus en plus facile de doser les enzymes et nous connaissons l'importance que prend l'étude des variations de leur taux dans certains syndromes pathologiques.

Parmi les enzymes sériques les plus habituellement étudiés on note : l'aldolase, l'amylase, les phosphatases, les transaminases, les lactico-deshydrogénases enfin.

Ce sont ces dernières que nous avons choisies comme sujet d'étude. Nous évoquerons d'abord brièvement leur nature biochimique. Nous indiquerons le protocole de dosage que nous avons expérimenté. Enfin, nous présenterons les résultats obtenus sur une série de 200 malades atteints de nécrose myocardique, de coronarite, d'insuffisance cardiaque, de processus néoplasique, de cirrhose ou d'hépatite.

PLAN

1re PARTIE : *Données élémentaires sur la biochimie des lactico-deshydrogénases plasmatiques.*

2e PARTIE : *Technique de séparation des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase.*

3e PARTIE : *Résultats :*

A) - *Résultats normaux*

B) - *Résultats pathologiques*

a) - Nombre de cas étudiés et mode de sélection des cas.

b) - Classement par syndromes :

— nécrose myocardique,
— coronarites,
— insuffisance cardiaque,
— processus néoplasiques,
— cirrhoses,
— hépatites.

Pour chacun de ces syndromes, nous adopterons le plan suivant :

a) - Nombre total de cas étudiés. Aspects caractéristiques.

b) - Une observation typique.

c) - Valeur statistique.

d) - Discussion de quelques points particuliers.

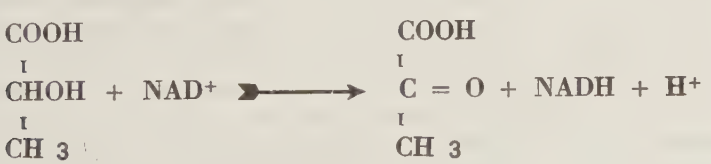
CONCLUSION.

1re PARTIE :

Données Élémentaires sur la Biochimie des Lactico-deshydrogenases

Les deshydrogénases sont des enzymes transporteurs d'hydrogène, donc catalysant des réactions d'oxydation ou de réduction. *En biologie clinique, celle qui présente pour le moment le plus d'intérêt est la deshydrogénase de l'acide lactique ou lactico-deshydrogénase.* Cet enzyme assure la réduction, réversible de l'acide pyruvique en acide lactique.

La plupart des enzymes ont une structure complexe, avec une partie protéique, l'apoenzyme responsable de la spécificité de substrat, et une fraction non protéique, le coenzyme chargé de la spécificité d'action. On a démontré que certains de ces apoenzymes existaient sous plusieurs formes moléculaires, chacune ayant la même activité enzymatique. Il s'agit de ce que MARKERT (20) a appelé isozymes, ou mieux *isoenzymes.* Par définition, les isoenzymes d'un enzyme donné ont même activité enzymatique et même substrat mais ils diffèrent par la structure de leur apoenzyme. Il existe dans le sérum sanguin humain, *cinq isoenzymes différents de la lactico-deshydrogénase,* c'est-à-dire cinq enzymes ayant la même activité biologique sur l'acide lactique, avec une structure protéique différente : tous les cinq oxydent l'acide lactique en acide pyruvique en présence du même coenzyme : le NAD *.



* NAD + : Nicotinamide adénine dinucléotide oxydée.
NAD H : Nicotinamide adénine dinucléotide réduite.

Il est possible de *séparer ces cinq isoenzymes de la lactico-deshydrogénase :* La séparation des isoenzymes s'appuie principalement sur trois types de techniques : la dénaturation partielle, l'électrophorèse et la chromatographie.

— Dans le premier groupe de méthodes, on réalise la dénaturation thermique de certains isoenzymes plus sensibles que les autres à la chaleur, ce qui permet de doser sélectivement ces derniers.

— La séparation chromatographique est réalisée en particulier sur colonne de DEAE-cellulose (10) ou de DEAE-Sephadex (26). Elle permet l'obtention de quantités relativement importantes d'isoenzymes, ce qui rend possible leur étude structurale.

— Les méthodes électrophorétiques sont nombreuses. Les unes réalisent des séparations préparatrices, les autres sont purement analytiques. Ces dernières nous préoccupent ici plus particulièrement.

On a utilisé la plupart des milieux. Le gel d'amidon (28,14), le bloc d'amidon (21), permettent de bonnes séparations. Le papier et surtout la gélose (1, 3, 12, 35, 32) ont été très utilisés. Cette dernière, grâce aux techniques décrites par WIEME (33), s'est avérée une méthode de choix. Nous avons, pour des raisons pratiques, transposé cette technique à l'électrophorèse sur acétate de cellulose. Ce procédé était en cours d'utilisation lorsque sont parues de récentes publications (23, 24) dont les techniques et les résultats sont très proches des nôtres.

Cinq fractions sont ainsi séparées, que l'on désigne soit par le nom de la fraction protéique avec laquelle elles migrent (α 1, α 2, β 1 et γ pour les deux dernières) ou mieux, de 1 à 5, 1 étant l'isoenzyme le plus rapide et 5 le plus lent. (Dans de nombreux travaux anglo-saxons, les auteurs ont adopté une nomenclature exactement inverse).

La révélation des fractions de deshydrogénase utilise presque toujours une réaction avec les sels de tétrazolium. Il s'agit d'une chaîne d'oxydo-réduction. Le lactate de sodium est oxydé par le β DPN^+ en présence de la deshydrogénase. On obtient outre l'acide pyruvique, le β DPN^+ sous sa forme réduite. Celle-ci va réduire le sel de tétrazolium qui conduit à la coloration violette d'un sel de formazan. Chaque isoenzyme apparaît alors comme une ligne violette sur fond blanc ou transparent. L'intensité de la coloration est grossièrement proportionnelle à l'activité de l'isoenzyme et peut être chiffrée par densitométrie.

Ces cinq isoenzymes ne peuvent évidemment pas se former dans le sérum sanguin. Comme toute protéine, un appareil

cellulaire doit présider à leur élaboration. Ils proviennent donc de divers organes. Chez l'homme, tous les tissus contiennent les cinq isoenzymes, mais ce qui distingue entre eux tissus ou organes, ce sont les proportions relatives de leurs isoenzymes de la lactico-deshydrogénase. Le myocarde, le cerveau, les hématies, les reins sont surtout riches en isoenzymes rapides 1 et 2. La prédominance appartient au contraire aux isoenzymes lents 4 et 5 pour le foie, les muscles striés (15), les organes lymphoïdes.

Ces divers isoenzymes ont une activité égale dans les muscles lisses. Le sérum normal est beaucoup plus pauvre en deshydrogénase lactique que les organes précédents. Signalons dès maintenant que l'isoenzyme 2 est plus actif que le 1er et que le rapport du premier au second est inférieur à l'unité. Nous verrons plus loin que ce rapport prend toute son importance en pathologie. La formule est très voisine dans les transsudats et dans le liquide céphalo-rachidien. L'activité globulaire est inférieure à celle du sérum. Les isoenzymes lents prédominent dans les exsudats et dans le liquide synovial.

La présence d'un sixième isoenzyme dans les testicules et dans les spermatozoïdes a été décrite (9). On peut se demander comment des formes moléculaires différentes peuvent avoir des activités enzymatiques semblables et cela pose le problème de la structure réelle des isoenzymes.

L'hypothèse la plus séduisante est celle de WIELAND et PFLEIDERER (31). Les deshydrogénases lactiques seraient des tétramères résultant de l'association, en proportions variables, de deux monomères. Ceux-ci ont été isolés par APPELLA et MARKERT (19) par action de guanidine 5 M ou d'urée 12 M sur l'enzyme total. Ce sont des polypeptides dépourvus d'activité enzymatique dont le poids moléculaire est voisin de 34.000.

Si l'on désigne les monomères par A et B, les formules des tétramères sont A_4, A_3B, A_2B_2, AB_3, B_4.

A priori, on ne devrait trouver que cinq possibilités d'association des monomères. Cependant, la présence d'un sixième isoenzyme migrant entre le troisième et le quatrième est décelée dans les testicules après la puberté (7, 8, 9, 2). Pour certains, les six enzymes du testicule post-pubertaire ne seraient que le mélange des isoenzymes normaux du type A B et d'isoenzymes d'une autre série. AC mettant en jeu un autre gène (17). Notons que, parfois, nous croyons déceler une sixième bande de lactico-deshydrogénases de mobilité supérieure à la lactico-deshydrogénase 1. S'agit-il d'un artéfact ?

On pourrait aussi expliquer l'exitence du sixième isoenzyme par un arrangement stérique différent de l'isoenzyme $A^2 B^2$ présentant deux structures tertiaires ABAB et AABB.

Il faut être très prudent dans la détermination des mobilités électives des lactico-deshydrogénases et dans le décompte du nombre d'isoenzymes car les conditions techniques sont susceptibles de les faire varier (25 - 16 - 6). En particulier, en gélose, selon la pureté du milieu, la migration est très différente. De même, KREUTZER (11) a montré que la fixation de NAD réduite ou oxydée modifierait ces mobilités.

Quoiqu'il en soit, la différence de répartition des isoenzymes entre les divers tissus et organes nous fait donc prévoir l'intérêt de leur mesure en biochimie clinique. Tout phénomène de nécrose au sein de l'un de ces tissus ou organes s'accompagne d'une libération importante dans le plasma des isoenzymes qui lui sont plus particulièrement spécifiques. La mesure de ces fractions enzymatiques dans le sérum permet donc de détecter l'organe atteint, auquel ce sérum doit l'augmentation de son activité.

Nous voyons que cette méthode étudiant les différentes fractions enzymatiques de la lactico-deshydrogénase est beaucoup plus spécifique que le dosage de l'activité deshydrogénasique globale du plasma (18, 29, 34) qui n'apporte aucun renseignement sur l'origine de l'élévation de la lactico-deshydrogénase.

2e PARTIE :

Technique de Séparation des Isoenzymes de la Lactico-deshydrogenase

Les isoenzymes sont séparés par électrophorèse simple sur acétate de cellulose, puis la bande d'électrophorèse est incubée avec du lactate de sodium et un indicateur d'oxydo-réduction, qui se colore en se réduisant, parallèlement à l'oxydation du lactate.

1) - *Electrophorèse :*

L'électrophorèse est pratiquée sur bande d'acétate de cellulose gélifié (Cellogel, Chemetron, Milano, représenté en France par SPETELEC), dans les conditions standard qui permettent la séparation des protéines plasmatiques.

La bande de 170 x 25 mm, conservée dans un mélange de méthanol et d'eau (20/80, v/v), est d'abord rincée à l'eau courante, puis plongée pendant au moins 20 minutes dans une solution tampon véronal 0,056 M, pH 8,6. La bande est séchée entre deux feuilles de papier filtre et placée sur le chevalet spécial, face mate vers le haut. 6 bandes peuvent être simultanément introduites dans la cuve à électrophorèse, qui contient 100 ml de tampon véronal, 0,056 M, pH 8,6, dans chaque compartiment.

On règle le potentiel à 140 volts aux extrémités des bandes, ce qui correspond à une intensité de 3 mA par bande, si les bandes sont convenablement imbibées de tampon. Ce potentiel étant établi, on dépose à l'extrémité cathodique de la partie horizontale des bandes, presque au contact du chevalet, 10 µl de sérum frais, sur une largeur de 20 mm. On ferme la cuve et on laisse les bandes pendant 1 heure.

2) - *Révélation des isoenzymes :*

On fait incuber les bandes avec du lactate de sodium que l'enzyme transforme en pyruvate tandis que le β DPN^+ coenzyme de la LDH est réduit. Ce coenzyme est réoxydé par le phénazine méthosulfate, qui se réduit à son tour pour être réoxydé

par le MTT tétrazolium. Celui-ci, qui est incolore à l'état oxydé, devient violet à l'état réduit. Chaque isoenzyme apparaît donc comme une ligne violette sur fond blanc ou transparent.

Réactifs :

Solution de lactate de sodium 1,0 M (lactate de sodium Sigma). La solution à 60 p 100 (p/v) est diluée au moment du dosage par une solution tampon phosphate 0,1 M pH 7,5, à raison de 1 volume de tampon pour 4 volumes de solution de lactate.

Solution de β DPN oxydé (Sigma ou Boehringer) 1 g pour 100 ml dans l'eau distillée. Cette solution doit être préparée au moment du dosage. Il est recommandé de poser à l'avance des échantillons de 100 mg de β DPN dans de petits tubes, afin de ne pas exposer le β DPN à la température ordinaire. Nous avons constaté que le passage répété du β DPN de la température du réfrigérateur à la température ordinaire provoquait sa dénaturation.

Solution de MTT Tétrazolium (Sigma) 0,1 g pour 100 ml dans l'eau distillée. Cette solution est stable pendant une semaine à la température de 4°C. Nous avons également essayé le bromatétrazolium bleu (BDM) qui donne d'excellents résultats.

Solution de phénazine méthosulfate (Sigma) 0,1 g pour 100 ml dans l'eau distillée. Cette solution est stable une semaine en flacon de verre brun bouché, à la température ordinaire. Elle précipite à 4°C. Il faut la renouveler si elle devient verte.

Procédé :

La plupart des réactifs ayant été préparés extemporanément, on procède à leur mélange au moment où l'on sort les bandes de Cellogel de la cuve d'électrophorèse, dans les proportions suivantes :

— solution de lactate de sodium 0,1 M : 0,3 ml

— solution de β DPN à 1 g pour 100 ml : 0,3 ml

— solution de MTT Tétrazolium à 0,1 g pour 100 ml : 0,9 ml

— solution de phénazine méthosulfate à 0,1 g pour 100 ml : 0,1 ml

— solution tampon phosphate 0,1 M pH 7,5 : 1,6 ml.

Ce volume final de 3,2 ml suffit pour révéler les isoenzymes de 3 bandes de Cellogel.

Le mélange de réactifs est utilisé pour imbiber régulièrement et totalement des bandes de papier filtre à grain fin (pa-

pier Whatman n° 1) de même largeur que les bandes de cellogel et de 80 mm de longueur.

Ces bandes, appliquées de part et d'autre de chaque bande de cellogel, en sandwich, permettront la révélation. Les sandwiches sont disposés dans une chambre humide, maintenue à la température de 37°C. Il est capital de chasser toutes les bulles d'air entre les bandes constituant les sandwiches. Les réactifs diffusent parfaitement des papiers-filtre au cellogel.

Au bout de 30 minutes, les bandes sont sorties de l'incubateur. La bande de cellogel est débarassée des bandes de papier-filtre et plongée dans une solution de glycérol, aldéhyde formique et eau (10/10/80, v/v) pendant 10 minutes. Ce bain a pour but d'interrompre l'action de l'enzyme. Il fixe provisoirement le cellogel, dont la transparence est suffisante dès ce moment pour permettre un examen densitométrique.

La bande est alors passée au densitomètre. Nous utilisons un densitomètre Vernon, avec la fente 2, enregistrement en pourcentage de transmission. Chaque bande violette correspondant à un isoenzyme donne sur le tracé un pic aigu, d'aspect gaussien, dont les largeurs sont sensiblement égales. Il suffit de mesurer les hauteurs des pics en millimètres et de rapporter la hauteur de chaque pic au total pour obtenir le pourcentage de chaque isoenzyme.

Les bandes ne doivent pas être laissées plus de 2 heures dans la solution de glycérol et d'aldéhyde formique, car elles se décolorent. Elles peuvent être plastifiées de la façon suivante : elles sont lavées 5 minutes sous eau courante pour chasser le formaldéhyde, séchées sur papier-filtre et plongées 7 minutes dans la solution à base de diacétone-alcool utilisée habituellement pour plastifier les bandes de cellogel. On les sèche finalement entre 2 plaques de verre à 60°C pendant 15 minutes. Les bandes ainsi fendues transparentes sont collées sur une feuilles de bristol et conservées à l'abri de la lumière.

Utilisation d'un témoin :

Une solution témoin de lactico-déshydrogénase purifiée de muscle de lapin (BOEHRINGER) est soumise parallèlement à toutes les opérations décrites ci-dessus. Elle sert d'abord à vérifier qu'il ne se produit pas de dénaturation thermique des isoenzymes au cours de l'électrophorèse, ensuite que les réactifs d'oxydo-réduction n'ont pas perdu leur activité, et enfin elle permet d'étalonner le densitomètre afin que la hauteur des pics soit constante d'un examen à l'autre. On peut ainsi comparer des examens pratiqués à des dates différentes.

Les solutions témoin de la lactico-deshydrogénase sont très fragiles. Nous les stabilisons par addition de glutathion et d'ovalbumine. Une solution stock est d'abord préparée en diluant 250 µl de solution de lactico-deshydrogénase de muscle de lapin dans 10 ml de solution tampon phosphate 0,1 M pH 7,5, à laquelle on ajoute 50 mg de glutathion (sigma).

Cette solution se conserve 8 jours à 4°C. Au moment de l'emploi, on prélève 10 µl de cette solution, qu'on dilue dans 0,2 ml de solution tampon phosphate 0,1 M pH 7,5 contenant 7mg d'ovalbumine par ml. L'ovalbumine stabilise l'enzyme et confère à la solution une viscosité qui rend la déposition plus facile. On dépose 2 µl de cette solution sur une bande de cellogel, comme on le ferait pour un sérum et on procède comme indiqué plus haut. L'aspect obtenu avec la lactico-deshydrogénase témoin de muscle de lapin est le suivant : les 4 premiers isoenzymes sont très faibles, tandis que le dernier est très intense. Nous réglons la fente du densitomètre sur ce dernier isoenzyme, de façon à ce que la hauteur du pic soit de 40 mm.

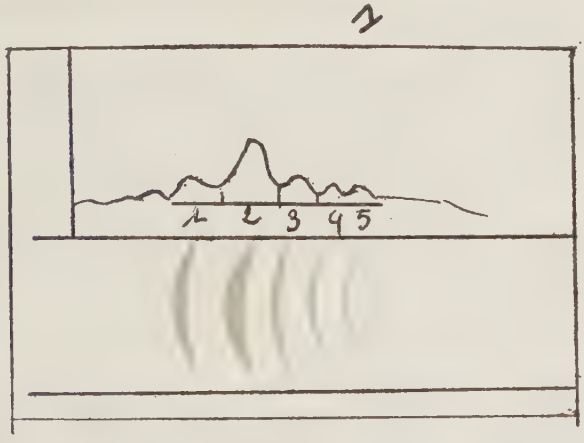
3° PARTIE.

Résultats et Discussion

A) — *Résultats normaux :*

Après révélation, la bande d'électrophorèse présente 5 lignes violettes perpendiculaires au sens de migration, régulièrement espacées, dont la plus mobile se place immédiatement en arrière de la zone occupée par l'albumine. C'est l'isoenzyme 1 (dans la terminologie européenne, tandis que la terminologie américaine est exactement inverse).

L'isoenzyme 2 est situé entre les $\alpha 1$ et les $\alpha 2$ globulines, l'isoenzyme 3 entre les $\alpha 2$ et les β, les isoenzymes 4 et 5 au niveau des γ globulines. L'isoenzyme 2 est normalement le plus intense, tandis que 4 et 5 sont très faibles, mais nettement visibles.



Lactico-deshydrogénases sériques d'un sujet normal

On doit étudier systématiquement la bande, comme on le fait dans le cas de l'électrophorèse des protéines. On analysera donc d'abord les pourcentages de chaque isoenzyme, puis leurs variations quantitatives. Nous admettons que, dans un sérum normal, les pourcentages des intensités des divers isoenzymes se répartissent de la façon suivante :

1, de 25 à 35 %
2, de 35 à 45 %
3, de 10 à 30 %
4, moins de 10 %
5, moins de 5 %.

Les valeurs absolues des isoenzymes sont plus difficiles à établir. Si la séparation électrophorétique était doublée par le dosage de l'activité lactico-deshydrogénasique totale, on pourrait en déduire le taux de chaque isoenzyme, à partir des pourcentages. En fait, la correspondance entre l'activité globale des lactico-deshydrogénases mesurées in vitro et l'activité de chaque fraction mesurée après électrophorèse est très discutable (17). L'électrophorèse lève par exemple certaines inhibitions, ce qui modifie l'activité de chaque fraction. Pour cette raison, nous nous contentons d'une évaluation semi-quantitative, le densitomètre étant réglé, comme nous l'avons dit plus haut, sur un standard d'activité constante qui peut être étalonnée par dosage in vitro (14). Cette méthode s'est avérée suffisamment fidèle pour nous permettre de suivre l'évolution quantitative dans le temps des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase chez un grand nombre de malades.

Son défaut est, naturellement, de se prêter difficilement à une évaluation chiffrée.

Dans nos conditions standard (densitomètre réglé sur le témoin, 10 ml de sérum) la hauteur du pic de l'isoenzyme 1 ne dépasse pas 12 mm, celle de l'isoenzyme 2 est inférieur à 18 mm. Celle de l'isoenzyme 3 est inférieure à 8 mm. Celle de l'isoenzime 4 à 5 mm et celle de l'isoenzyme 5 moins de 3 mm.

On admet que les deux premiers isoenzymes proviennent essentiellement du myocarde tandis que les derniers sont d'origine hépatique.

2) - *Résultats pathologiques :*

D'après ce qui précède, on voit que toute élévation des derniers isoenzymes est facile à détecter, grâce à l'élévation de leur pourcentage. Par contre, l'élévation des pourcentages des premiers isoenzymes est difficile à affirmer, puisqu'ils sont normalement les plus forts. Il faut alors considérer l'élévation des premiers pics au-dessus de leurs valeurs normales. Dans ce cas, il importe d'obtenir des valeurs reproductibles d'un examen à l'autre.

Nous avons étudié les isoenzymes de la lactico-deshydrogénase de 200 malades hospitalisés dans divers services du Centre

Hospitalier et Universitaire de REIMS. Chez ces malades, nous avons trouvé 8 aspects différents des isoenzymes, lesquels sont indiqués sur le tableau 1, avec leur fréquence, et les syndromes auxquels ils correspondent.

Ces divers aspects pathologiques ont été observés dans des cas d'infarctus du myocarde, de coronarite, de péricardite, d'insuffisance cardiaque, d'œdème aigu du poumon, d'affections hématologiques, de cancers, de lithiase biliaire, de myopathies, de cirrhoses, d'affections pulmonaires (tuberculose, pneumopathies aiguës). Nous en étudierons successivement les caractères principaux.

Nombre de cas / Syndromes	Isoenzymes de LDH élevés										
	1-2 1 > 2	1-2 5 1 > 2	1-2 5 2 > 1	1-2 3 5	1-2 3-4-5	1-2 et 3	2-3 4-5	4 et 5	5	Normaux	Totaux
Infarctus	14	12	1	0	1	0	0	0	0	0	28
Coronarites	0	0	4	24	4	0	0	3	0	1	36
Péricardites	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
Insuffisance cardiaque	1	0	0	1	5	4	0	0	0	2	13
OAP	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Myopathie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Affections hématol.	0	0	0	1	2	4	1	0	0	0	8
Lupus éryth.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Cancer	0	0	0	10	14	2	11	1	2	6	46
Lithiase Bil.	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	6
Hépatite	0	0	0	2	0	1	0	8	5	0	16
Cirrhose	0	1	0	10	5	1	0	1	5	0	23
Affections diverses	0	0	0	2	2	0	0	6	3	4	17
Totaux	15	13	5	55	38	12	13	19	17	13	200

Tableau 1 — Répartition des différents aspects des isoenzymes de LDH chez 200 malades

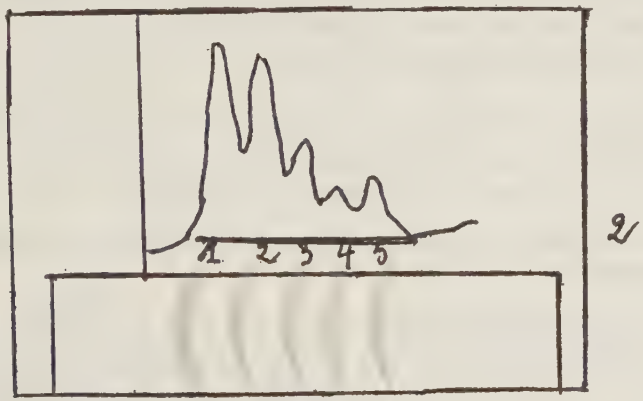
B) - *Résultats pathologiques :*

1) - *La nécrose myocardique :*

a) - *Nombre de cas étudiés et aspect caractéristiques :*

C'est le cas qui fournit les aspects les plus caractéristiques. Nous avons réuni 28 *cas d'infarctus* affirmés par l'étude clinique et électrocardiographique.

L'étude des fractions enzymatiques de la lactico-deshydrogénase montre qu'il se produit une évolution dans le temps très constante que nous schématiserons ainsi : au cours des 40 premières heures, on note une élévation plus ou moins nette des deux premiers isoenzymes, le second restant supérieur au premier comme à l'état normal. A partir de la 40^{me} heure, l'isoenzyme 1 s'élève au-dessus du second. A ce moment est constitué le tableau typique que nous avons exceptionnellement rencontré en dehors de l'infarctus du myocarde : *l'élévation des isoenzymes* 1 *et* 2 *avec* 1 *nettement supérieur à* 2. *L'élévation en pourcentage, comme en valeur absolue, est généralement évidente.*



2 — *Lactico-deshydrogénases sériques d'un sujet atteint d'infarctus du myocarde* (*élévation des LDH* 1 *et* 2)

Cet aspect dure plus ou moins longtemps, le plus souvent entre 8 et 12 jours selon la gravité du cas. Des électrophorèses successives mettent en évidence la diminution progressive des deux premiers isoenzymes. La diminution de l'isoenzyme 1 au-dessous de l'isoenzyme 2 paraît être un excellent test de guérison ou tout au moins de stabilisation.

b) — *Une observation typique :*

L'observation d'un malade illustrera cet aspect caractéristique de l'élévation des fractions enzymatiques 1 et 2.

M. G... Marcel, 60 ans.

Malade hypertendu de longue date, ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral qui n'a pas laissé de séquelles. Il s'agit par ailleurs d'un diabétique connu et traité depuis deux ans.

Ce malade présente depuis six mois des crises d'angor d'effort. La douleur de la dernière crise étant anormalement étendue et surtout durable, le malade fait appel à son médecin traitant. Un électrocardiogramme est pratiqué. Il révèle des signes de nécrose antéro-latérale. Le malade est hospitalisé.

A son entrée dans le service :

— la douleur persiste, de moyenne intensité, irradiant vers le cou et la mâchoire.

— On note un pouls à 96, une chute tensionnelle modérée : 13 — 7 au lieu de 18 — 9 habituellement.

— Un discret fébricule à 37°8.

L'examen cardiaque montre des bruits un peu rapides et assourdis.

On ne note pas d'hépatomégalie.

— Un nouvel électrocardiogramme confirme la nécrose antéro-latérale.

— Les examens biologiques objectivent à la 48^{me} heure :

* L'élévation du taux des transaminases sériques : la SGOT atteint 90 unités FRENKEL alors que la SGPT est à 55 UF.

* *Une élévation modérée du taux des isoenzymes* 1 *et* 2 *de la LDH : respectivement* 31,4 % *et* 25,6 %, *mais fait caractéristique, l'isoenzyme* 1 *est supérieur à* 2.

* On note par ailleurs une hyperleucocytose avec polynucléose atteignant 10.000.

* Une accélération importante de la vitesse de sédimentation : 116 — 125.

Sous l'influence d'un traitement associant : repos, sédatifs, anticoagulants, l'amélioration clinique est rapide, sédation de la douleur, remontée tensionnelle : 16 — 9, rétrocession des signes d'ischémie-lésion mais persistance de la nécrose.

Biologiquement, quatre jours après l'accident initial, le taux des transaminanses sériques est revenu à la normale : 15 U.F. tant pour la SGOT que pour la SGPT, *alors que les deux premiers isoenzymes de la LDH ont continue leur ascension respectivement à* 40 % *et* 27 % *contre* 31,4 *et* 25,6 *au début : l'isoenzyme* 1 *étant nettement supérieur à* 2.

Les transaminases sériques se maintiennent à un taux normal. Des électrophorèses successives nous permettent de suivre l'évolution du taux des deux premiers isoenzymes de la LDH.

* Au 6^{me} jour, l'isoenzyme 1 est retombé à 32,5 % contre 40, mais reste toujours supérieur à l'isoenzyme 2 dont la valeur est 30 %.

* Au 9^{me} jour, les isoenzymes 1 et 2 sont respectivement à 24 et 23 %.

* Au 11^{me} jour, les valeurs sont respectivement : 25 pour l'isoenzyme 1 et 28 pour l'isoenzyme 2 ; donc diminution progressive des deux premiers isoenzymes et surtout, l'on assiste *à la diminution de l'isoenzyme* 1 *au-dessous de l'isoenzyme* 2.

  Le retour à la normale s'est étalé sur une période de 11 jours, alors que les transaminases étaient précocement redevenues normales.

Au total :

Infarctus antéro-latéral, de gravité moyenne, d'évolution favorable dont la signature biologique a été illustrée par l'étude des deux premiers isoenzymes de la lactico-deshydrogénase.

c) - *Valeur statistique :*

Sur les 28 cas d'infarctus étudiés, 26 comportaient cette élévation caractéristique. Pour les deux exceptions, l'une concernait un malade atteint d'infarctus léger dont les isoenzymes 1

et 2 étaient égaux, l'autre présentait une élévation de tous les isoenzymes, aspect souvent rencontré en cas de défaillance cardiaque. L'infarctus aggravait le tableau d'une asystolie.

Signalons qu'en dehors du cadre de l'infarctus, nous avons rencontré cet aspect : élévation de l'isoenzyme 1 au-dessus de 2 dans deux cas. Dans le premier cas, il s'agissait d'une insuffisance cardiaque chez lequel on suspectait un infarctus, mais la preuve tant électrocardiographique que biologique de cet infarctus n'a pu être faite. Dans le second cas, il s'agissait d'une cirrhose.

L'étude statistique de ces cas montre que la répartition est hautement significative. *Le test du* χ 2 *est en faveur d'une étroite association entre l'élévation de l'isoenzyme* 1 *au-dessus de* 2 *et l'existence d'un infarctus du myocarde.*

STATISTIQUES DES CAS D'INFARCTUS

Aspect des L.D.H. / Malades	Aspect 1 et 2 ↗	Autres aspects	Total
Infarctus	25 (3,6)	2 (23,4)	27
Autres syndromes	2 (23,4)	171 (149,6)	173
Total	27	173	200

χ 2 = 162,6

d) — *Discussion de quelques points particuliers :*

1) — Il existe donc un aspect très caractéristique du tracé électrophorétique dans l'infarctus du myocarde, avec ses deux grosses bandes rapides et surtout les modifications du rapport des fractions 1 et 2, normalement proche de 0,7, et pratiquement toujours inférieur à l'unité. Il est plus élevé ici et peut atteindre 2,5 et quelquefois plus de 3. La séparation des isoenzymes n'est pas toujours nécessaire au diagnostic d'infarctus du myocarde, lorsque celui-ci se présente sous forme typique avec un tableau clinique net et des altérations caractéristiques de l'électrocardiogramme. Par contre lorsqu'il s'agit de formes atypiques ou lorsqu'une cause quelconque rend la lecture de l'électrocardiogramme difficile, la découverte à l'électrophorèse de l'aspect caractéristique décrit ci-dessus permet d'établir le diagnostic d'infarctus du myocarde.

2) — Considérons maintenant les variations des fractions enzymatiques de la lactico-deshydrogénase et celle des transaminases sériques. Pour ces dernières, au cours de notre étude, nous constatons que le taux sanguin, normalement 10 à 40 UF augmente rapidement dès la 4e, 5e heure de l'infarctus, jusqu'à 100, 200 et plus, 500 UF dans un cas. Le retour à la normale se fait progressivement mais relativement vite, dans l'ensemble en moins d'une semaine. En ce qui concerne les variations des isozymes rapides de la lactico-deshydrogénase, on note dans l'ensemble les aspects suivants : dès les premières heures et au cours des quarante premières heures qui suivent, on note une élévation plus ou moins nette des deux premiers isoenzymes, le second restant supérieur au premier, comme à l'état normal. A partir de la 40e heure, l'isoenzyme 1 s'élève au-dessus du second. Cet aspect dure plus ou moins longtemps, le plus souvent, entre 8 et 12 jours, parfois plus. Le rapport des isoenzymes 1 et 2 peut ne s'inverser de nouveau que très tard, vers la fin de la troisième semaine. Cependant, il faut noter que dans un cas, nous avons dès la 12e heure après l'accident initial de nécrose, observé l'aspect isoenzyme 1 plus grand que 2 respectivement, 35 et 30 %.

Les résultats sont donc comparables en ce qui concerne :

— *la précocité d'apparition dans le sérum des taux anormaux :* quelques heures (4e et 5e heures) après l'accident de nécrose, dans les deux cas.

— *L'intensité des modifications.* Elévations plus ou moins importantes dans les deux cas selon l'intensité de l'accident.

Nous observons des divergences en ce qui concerne :

— *La durée des modifications.* Le retour à la normale est beaucoup plus long dans le cas des isoenzymes. Ils restent le témoin le plus tardif de cette phase biologique.

Surtout, ce qu'il faut dire, c'est que réalisant *un aspect caractéristique* isoenzyme 1 supérieur à 2, le tracé électrophorétique des isoenzymes est beaucoup *plus spécifique* et par là même *plus fidèle* que le simple dosage des transaminases, pour faire le diagnostic d'infarctus du myocarde.

3) — Insistons sur le fait que dans un nombre de cas relativement important, 12 fois sur 26, à l'élévation des deux premiers isoenzymes au cours de l'infarctus, s'associait l'élévation de l'isoenzyme 5. Or, nous savons que cet isoenzyme provient essentiellement du foie. Il semble que cet aspect corresponde à une défaillance cardiaque droite associée. En effet, à l'examen clinique des malades atteints d'infractus et présentant une élévation de l'isoenzyme 5, on notait une hépatomégalie plus ou moins importante et l'étude électrocardiagraphique objectivait des signes d'hypertrophie ventriculaire droite. Cette élévation de l'isoenzyme 5 est un signe de souffrance hépatique vraisemblablement produite par la stase circulatoire.

Donc, le dosage des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase réalisant *un aspect spécifique* dans le cas de l'infarctus myocardique, *semble être un examen de valeur surtout*, lorsque le diagnostic est difficile à établir, tant du point de vue clinique qu'électrocardiographique.

---

2) — *Les coronarites :*

a) — *Nombre de cas étudiés et aspects caractéristiques :*

Nous avons étudié 36 cas de coronarite dont le diagnostic a été établi cliniquement et confirmé par l'électrocardiogramme. On note la prédominance d'un aspect : l'élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5. Cet aspect existait dans 24 cas sur les 36 rapportés. Sur les cas restants on a rencontré quatre fois l'aspect 1, 2, 5 élevés, l'isoenzyme 2 étant plus intense que 1, quatre fois tous les enzymes étaient élevés et trois fois, seuls les isoenzymes 4 et 5 étaient élevés. Dans un seul cas ces isoenzymes étaient normaux.

b) — *Une observation typique :*

M. D... Félix, 64 ans.

Malade hospitalisé pour manifestations angoreuses.

— C'est un diabétique connu de longue date, équilibré par le régime et l'insulinothérapie quotidienne.

— Douleur constrictive rétrosternale à l'effort, d'apparition récente, datant d'un mois, avec quelques crises un peu plus longues d'une dizaine de minutes.

— A son entrée, l'examen physique est négatif : le cœur est normal à l'auscultation et aux rayons X, la pression artérielle est normale.

— L'électrocardiogramme objective une ischémie sous-épicardiaque antéro-septale attestée par des ondes lentes, négatives et symétriques dans le précordium droit de V 1 à V 4.

— Les transaminases sont normales, mais on note une élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase, respectivement 31, 34, 20 et 10 %.

— Les autres constantes biologiques sont normales.

Sous l'effet du repos et des vasodilatateurs coronariens, l'évolution est favorable, avec disparition du syndrome douloureux thoracique. Après trois semaines d'hospitalisation, normalisation du tracé électrocardiographique et des taux des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase.

Au total :

Diabétique de longue date, coronarite associée. Elévation en pourcentage des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase.

c) — *Valeur statistique :*

L'aspect d'élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 n'est pas spécifique des coronarites. On le rencontre aussi dans les cas de cancer et de cirrhose comme nous le verrons plus loin. Sur

200 malades, 55 présentaient cet aspect dont 24 étaient atteints de coronarite. Le χ^2 montre que la proportion est très loin d'être significative. En rapportant les 24 cas de coronarite avec les lactico-deshydrogénases 1, 2, 3 et 5 élevées aux 82 cas de malades hospitalisés pour des troubles cardiaques et dont nous avons étudié les lactico-deshydrogénases, on obtient la proportion donnée par le tableau.

Là encore, le χ^2 montre que l'aspect n'est pas significatif, bien que la proportion diffère davantage d'une répartition livrée aux lois du hasard.

CORONARITES

Tableau I

	1, 2, 3, 5 ↗	Autres aspects	TOTAUX
Coronarites	24 (11,6)	12 (24,1)	36
Autres atteintes cardiaques	3 (12,8)	43 (26,8)	40
TOTAUX	27	55	82

$\chi^2 = 0{,}034$

CORONARITES

Tableau II

	1, 2, 3, 5 ↗	Autres aspects	TOTAUX
Coronarites	24 (9,72)	12 (25,2)	36
Autres cas	31 (44,2)	133 (114,8)	164
TOTAUX	55	145	200

$\chi^2 = 0{,}18$

d) — *Discussion de quelques points particuliers :*

Nous avons vu, du point de vue statistique, que l'aspect d'élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 réalisait une fréquence nullement significative. Cependant, nous pensons que cet aspect des isoenzymes découvert chez un malade suspect de coronarite, renforce le diagnostic.

De plus, nous nous sommes posé le problème suivant :

En étudiant l'évolution des variations des isoenzymes chez le coronarien, serait-il possible de mettre en évidence des modifications pouvant faire redouter le passage à l'infarctus du myocarde ? N'existe-t-il pas un certain aspect ayant une valeur pronostique ?

Il faudrait pour y répondre, étudier systématiquement l'élévation des lactico-deshydrogénases au cours de l'évolution d'une coronarite et saisir le passage à l'accident de nécrose. Nous nous proposons d'étudier cette évolution ultérieurement. Nous avons eu l'occasion d'étudier jusqu'ici un cas seulement.

M. K... André, - 66 ans.

Malade hospitalisé pour aggravation de manifestations angoreuses.

— Hypertendu de longue date : 21 - 10.

— Angine de poitrine d'effort évoluant depuis deux ans : crise se renouvelant plus ou moins souvent pendant quelques semaines, alternant avec des périodes de guérison apparente. Depuis une semaine, les crises se multiplient et se prolongent.

A son entrée dans le service :

— Etat de mal angineux. Les crises se répètent même au repos.

— On note un pouls régulier : 64.

— Pression artérielle : 19 - 9.

— Léger assourdissement des bruits du cœur.

L'examen clinique est par ailleurs négatif.

— L'examen électrocardiographique montre :

— en dehors des crises, le tracé électrocardiographique reste normal.

— au moment des crises, on note des signes d'ischémie antérieure, onde T négative, symétrique et pointue.

— Les transaminases sont normales. — Le tracé électrophorétique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase montre une élévation modérée des isoenzymes 1, 2, 3 et 5.

Au deuxième jour de l'hospitalisation, le taux des transaminases sériques est à la limite supérieure des valeurs normales, respectivement : 40 UF pour la SGOT et 50 UF pour la SGPT.

Par contre, on note une élévation en pourcentage du taux des isoenzymes : 1, 2, 3 *et* 5 *de la lactico-deshydrogénase respectivement :* 24, 5, 29, 18 *et* 19 %. *On remarque principalement l'élévation de l'isoenzyme* 1 *qui tend à égaler la valeur de l'isoenzyme* 2.

Malgré le traitement associant repos, sédatifs, anti-coagulants, vasodilatateurs coronariens, l'état du malade s'aggrave : dans le courant de la deuxième nuit d'hospitalisation, celui-ci présente un état syncopal avec douleur intense rétro-sternale et chute tensionnelle : 10 - 7.

Un électrocardiogramme pratiqué à ce moment révèle déjà des signes de nécrose antéroseptale ayant vraisemblablement débuté dans les heures précédents cette aggravation clinique subite.

Malgré la thérapeutique : vasopresseurs, analeptiques cardiovasculaires, antalgiques, l'évolution est rapidement mortelle en moins d'une heure.

Au total :

Angor d'effort évoluant depuis deux ans chez un hypertendu de longue date. Aggravation subite aboutissant à un infarctus myocardique rapidement mortel. Quelques heures avant cet accident nécrotique, le taux des transaminases était normal. Par contre, on notait déjà une élévation en pourcentage des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase. L'isoenzyme 1 tendant à atteindre une valeur égale à celle de l'isoenzyme 2.

Une modification progressive ou brutale dans l'ascension des taux des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 peut-elle nous faire redouter l'imminence d'un accident de nécrose ? Existe-t-il des formes de passages entre un aspect témoin de coronarite simple et l'aspect caractéristique réalisé lors de l'infarctus ?

Conclusion :

Nous ne pouvons affirmer qu'il existe un aspect caractéristique du tracé électrophorétique dans les coronarites. Nous pouvons simplement dire que cet aspect, l'élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase, découvert chez un malade suspect de coronarite, *renforce le diagnostic.*

De plus, cette étude est très intéressante par les travaux qu'elle permet d'envisager : découverte de modifications caractéristiques du taux des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase avec mise en évidence de formes de passage permettant de redouter, donc de prévenir, un accident de nécrose, d'où le grand intérêt d'une thérapeutique préventive efficace.

3) — *L'Insuffisance cardiaque :*

a) — *Nombre de cas étudiés et aspects caractéristiques :*

Nous avons étudié 13 cas d'insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas d'aspect spécifique.

Dans *cinq* cas sur treize, tous les isoenzymes étaient augmentés. Dans quatre cas, on notait une élévation des isoenzymes 1, 2 et 3. Dans un cas, une élévation des isoenzymes 1 et 2 avec 1 supérieur à 2. Il s'agissait, comme nous l'avons déjà signalé dans le cadre de l'infarctus, d'une insuffisance cardiaque chez laquelle on suspectait un infarctus mais dont la preuve, tant électrocardiographique que biologique, n'avait pu être fait.

Nous avons rencontré une fois l'aspect 1, 2, 3 et 5.

Enfin, dans deux cas, le tracé électrophorétique était normal.

b) *Une observation typique :*

Mme G... Marie, 67 ans.

Malade hospitalisée pour manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque globale.

Aucun antécédent reconnu.

Cette malade est une hypertendue de longue date : tension maximale oscillant entre 20 et 22 depuis une dizaine d'années.

Apparition secondaire d'une insuffisance ventriculaire gauche dont l'évolution marquée d'accidents paroxystiques, œdème pulmonaire, asthme cardiaque, aboutit en quelques mois à une asystolie globale.

A l'entrée : tableau classique de la défaillance cardiaque globale.

1. - SIGNES CLINIQUES

— *Signes cardiovasculaires :*

— pouls petit et irrégulier,

— pincement de la tension artérielle : 16 — 11,

— bruits de cœur assourdis, tachyarythmie complète.

— *Signes périphériques :*

* Respiratoires :

Malade dyspnéique en permanence, toux fréquente, râles fins disséminés dans les deux champs pulmonaires surmontant un épanchement pleural discret bilatéral.

* Œdèmes superficiels de déclivité bilatéraux, symétriques.

* Hépatiques :

Crises douloureuses hépatiques avec hépatomélagie modérée.

* Rénaux : oligurie.

2 - SIGNES PARACLINIQUES

— *Signes radiologiques :*

Augmentation globale du volume cardiaque.

Poumon cardiaque : opacités nodulaires floconneuses, épanchement pleural bilatéral discret.

— *A l'électrocardiogramme :*

Fibrillation auriculaire et signes d'hypertrophie biventriculaire.

3. - AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Discrète élévation du taux de l'urée sanguine : 0,59 g pour 1.000 ml.

Les transaminases sont normales, mais l'étude du tracé électrophorétique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase montre une élévation modérée de tous les isoenzymes.

4. - LE TRAITEMENT CLASSIQUE :

repos, régime, tonicardiaques, diurétiques, institué après évacuation des épanchements, entraîne une rétrocession incomplète des signes cliniques.

Les transaminases restent normales. Les pourcentages des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase restent pratiquement inchangés.

Au total :

Tableau d'insuffisance cardiaque globale chez une hypertendue de longue date. Elévation de tous les isoenzymes de la lactico-deshydrogénase.

c) *Valeur statistique :*

Les tests du χ^2 montrent que les élévations rencontrées ne sont pas statistiquement significatives et ne permettent pas de dire qu'il existe un profil caractéristique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours de l'insuffisance cardiaque.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

	1, 2, 3	Autres aspects	TOTAUX
Insuf. Card.	9 (2,6)	4 (9,1)	13
Autres aspects ..	50 37,4)	137 (130,9)	187
TOTAUX	59	141	200

$\chi^2 = 0,1$

d) *Discussion de quelques points particuliers :*

En fait, il n'y a pas une insuffisance cardiaque, mais plusieurs types d'insuffisances cardiaques : insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance ventriculaire droite et insuffisance cardiaque globale (pouvant apparaître d'emblée ou secondaire à une insuffisance ventriculaire gauche). Cela explique sans doute en partie que nous ne trouvions un tracé spécifique de l'insuffisance cardiaque. Nous remarquons cependant que les cas, 5 sur 13, présentant une élévation de tous les isoenzymes, correspondent à une insuffisance cardiaque globale. Nous pouvons peut-être expliquer ces résultats par le fait que, dans l'insuffisance cardiaque globale, le ralentissement circulatoire retentit sur tous les organes avec la même intensité. L'hypoxie au niveau des tissus entraîne sans doute des modifications de la perméabilité cellulaire, permettant le passage dans la circulation de tous les isoenzymes, en particulier de ceux du foie..

4) *Les processus néoplasiques :*

a) *Nombre de cas étudiés et aspects carastéristiques :*

Nous avons étudié au total 46 cancers. On constatait une élévation de tous le isoenzymes dans 14 cas, des isoenzymes 2, 3, 4 et 5 dans 11 cas ; des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 dans 10 cas. Les isoenzymes 1, 2 et 3 étaient étaient élevés dans 4 cas, l'isoenzyme 5 dans 2 cas et les isoenzymes 4 et 5 dans 1 cas. Les isoenzymes étaient normaux dans 6 cas.

b) *Une observation typique :*

M. S... Gaston, 70 ans.

Malade hospitalisé pour hémoptysie.

— Dans les antécédents, on note une syphilis ancienne avec sérologie positive.

— Depuis quelques semaines, amaigrissement avec dyspnée et toux, hémoptysie importante qui nécessite l'hospitalisation.

— A l'entrée :

— hémoptysie de sang rouge, malade dyspnéique, toux fréquente.

— Atteinte de l'état général avec asthénie importante.

— Matité de la base droite et syndrome pleurétique. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Examens complémentaires :

* *Signes hématologiques :*

— Accélération discrète de la vitesse de sédimentation globulaire : 23 - 56.

— Anémie : 3.400.000 hématies par mm3 sans leucocytose.

— Principales constantes biologiques, normales.

— L'étude électrophorétique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase montre une élévation en pourcentage des isoenzymes 2, 3, 4 et 5 respectivement : 30, 18, 10,5 et 20 %.

* *Examen radiologique :*

On note une opacité hilaire et sous-hilaire droite à limite externe irrégulière. Réaction pleurale de la grande cavité droite dont la thoracentèse affirme la nature séro-hémorragique.

* *Examen bronchoscopique :*

Il montre un aspect typique de néoplasme de la bronche droite, débutant à l'entrée de la lobaire inférieure et intéressant également l'orifice lobaire moyen.

L'examen de la biopsie endobronchique montre qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde différencié bronchique.

Le diagnostic de cancer bronchique étant posé, l'extension pleurale et médiastinale avec l'atteinte phrénique contre-indique l'exérèse chirurgicale. Décision d'une polychimiothérapie.

Malgré le traitement, l'évolution est rapidement fatale par extension locorégionale et reprise des hémoptysies.

Au total :

Cancer bronchopulmonaire d'évolution sévère, avec pleurésie rapidement intarissable, douleurs thoraciques, hémoptysies récidiventes.
Elévation en pourventage des isoenzymes 2, 3, 4 et 5 de la lactico-deshydrogénase.

CANCERS

	Aspects 1, 2, 3, - 5	Aspects 1, 2, 3, 4, 5	Aspects 2, 3, 4, 5	Autres	TOTAUX
Cancers ...	10 (9,2)	14 (4,6)	11 (2,82)	11 (18,4)	46
Autres aspects ...	45 (30,9)	24 (15,4)	2 (9,4)	83 (64,6)	154
TOTAUX .	45	38	13	94	200

$\chi 2 \neq 47$

c) *Valeur statistique :*

Là encore, ces cas d'élévation ne sont pas statistiquement significatifs et ne permettent pas de dire qu'il existe un profil caractéristiques des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours du cancer. L'aspect réalisé le plus souvent, l'élévation de tous les isoenzymes, se voit aussi au cours des cirrhoses et des insuffisances cardiaques.

d) *Discussion de quelques points particuliers :*

Le métabolisme des cellules cancéreuses étant plus actif que celui des cellules normales, il ne serait pas étonnant que l'activité de la deshydogénase y soit élevée. On se rappelle les travaux classiques de WARBURG tendant à prouver l'existence de deshydrogénases anormales dans le tissu cancéreux. En outre, les destructions tissulaires réalisées par la progression des cellules néoplasiques peuvent expliquer la mise en liberté des isoenzymes dans plasma.

Nous avons vu qu'il n'existait pas un profil caractéristique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours du cancer. Cependant, au cours de notre étude, nous avons noté que :

— Si l'aspect réalisé le plus souvent, l'élévation de tous les isoenzymes, se rencontre également au cours des cirrhoses et des insuffisances cardiaques, toutefois une *forte élévation de tous les isoenzymes correspond toujours à un cancer.*

Nous voyons l'intérêt de cette constatation. La découverte d'un tel tracé électrophorétique chez un malade à l'occasion d'une autre affection évoque un processus néoplasique et impose de le rechercher.

Nous avons noté également qu'un certain aspect paraît lié régulièrement à des états malins : c'est l'élévation des isoenzymes 2, 3, 4 et 5, surtout lorsqu'elle est forte. Cet aspect a été rencontré dans 11 cas de cancers.

Enfin, nous avons tenté d'utiliser ces résultats dans la différenciation des ictères par rétention d'origine néoplasique et d'origine lithiasique. Mais nous avons constaté que dans ces deux cas, on trouvait des aspects anormaux identiques : tantôt une élévation des isoenzymes 1, 2, 3 et 5, tantôt une élévation de tous les isoenzymes.

Conclusion :

Nous n'avons pu mettre en évidence un profil caractéristique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours du cancer. Cependant, nous avons noté avec intérêt qu'une forte élévation de tous les isoenzymes ou des isoenzymes 2, 3, 4 et 5 correspondait toujours à un cancer. Cette constatation peut nous faire espérer, si elle se confirme par les études que nous poursuivons, la possibilité d'un moyen de dépistage, donc d'une intervention thérapeutique plus efficace, car plus précoce.

5) *Les Cirrhoses :*

a) *Nombre de cas étudiés et aspects caractéristiques :*

Nous avons étudié 23 cas de cirrhose. Dans 10 cas, l'on notait une élévation des isoenzymes 1, 2, 3, 4 et 5 ; dans 5 cas, tous les isoenzymes étaient élevés ; dans 6 cas, il y avait une élévation isolée de l'isoenzyme 5. Enfin, dans deux cas était réalisé l'aspect « lactico-deshydrogénase 1 et 2 élevées »).

Si nous ne pouvons mettre en évidence un aspect spécifique, nous remarquons la prédominance de l'aspect « lactico-deshydrogénases 1, 2, 3 et 5 élevées ».

b) *Une observation typique :*

Mme H... Louise, 55 ans.

Hospitalisée pour cirrhose décompensée.

— Aucun antécédent reconnu.

— Décompensation brutale d'une cirrhose évoluant depuis deux ans avec ascite et œdèmes des membres inférieurs.

— A l'entrée :

— Les signes fonctionnels apparus depuis plusieurs mois se sont récemment aggravés. Les troubles digestifs sont faits d'anorexie avec pituites matinales, alternances de diarrhée et de constipation. Il existe depuis quelques jours des épistaxis. L'oligurie est importante, à peine 300 ml. par 24 heures.

— L'état général est très altéré. L'amaigrissement considérable à la face, au thorax, aux membres inférieurs, l'asthénie importante.

— L'examen physique confirme le diagnostic: varicosités des pommettes, subictère conjonctival, circulation péri et sus-ombilicale et surtout ascite volumineuse déclive, mobile. Le foie n'est par perçu. Les œdèmes des membres inférieurs sont importants déformant les jambes et infiltrant la paroi abdominale.

Le liquide d'ascite est un transsudat : albumine 10 g par litre, réaction de Rivalta négative, mais surtout l'exploration fonctionnelle hépatique confirme l'atteinte de l'ensemble des fonctions.

On note :

— Une hyperbilirubinémie modérée : 52 mg/litre, à prédominance directe : 36 mg/litre.

— L'atteinte hépato-cellulaire est objectivée par une chute du cholestérol avec baisse du rapport d'estérification.

— On note une hypofibrinémie : 1,30 g. 0/00,

— une hypothrombinémie : 42 %,

— une hypoalbuminémie : 19 g. 0/00 responsable de la chute des protéines : 61 g. par litre.

— Les tests de cytolyse montrent que le taux des transaminases sériques est à la limite supérieure de la normale : 50 UF pour la SGOT. Le taux de la SGPT reste normal.

Par contre, on note que les isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase sont élevés respectivement : 21, 32, 22 et 15 %, avec 2 plus grand que 1.

— Le taux du fer sérique est de 75 µg/100 ml.

— L'électrophorèse objective les perturbations des globulines : élévation importante des γ globulines soudées aux β 26 g./litre.

— Perturbation des tests de floculation, en particulier Mac Lagan et Popper, respectivement : 96 et 120 UV.

— Il existe enfin une anémie normochrome : 3.000.000 d'hématies/mm3, avec thrombopénie : 95.000 plaquettes par mm3.

Régime désodé, ponctions évacuatrices, diurétiques, réduisent cette première poussée ascito-œdémateuse, mais rapidement des complications secondaires surviennent : ictère, épistaxis, purpura avec ecchymoses et surtout encéphalopathie hépatique avec hyperammoniémie : 120 µg pour 100 ml, qui vont rapidement conduire au coma hépatique mortel.

Au total :

Cirrhose décompensée d'évolution rapidement mortelle dans un tableau de coma hépatique. Nécrose cellulaire associée avec élévation précoce des isoenzymes 1, 2, 3 et 5 de la lactico-deshydrogénase.

c) *Valeur statistique :*

Là encore, ces élévations ne sont pas statistiquement significatives et ne permettent pas de dire qu'il existe un profil caractéristiques des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours des cirrhoses. Nous avons noté une prédominance de l'aspect « lactico-deshydrogénases 1, 2, 3 et 5 élevées », mais nous avons déjà rencontré cet aspect dans les coronarites et certains cancers.

CIRRHOSES

	1, 2, 3, 5 ↗	1, 2, 3, 4, 5 ↗	5 ↗	Autres aspects	Totaux
Cirrhoses	10 (6,35)	5 (4,3)	6 (4,15)	2 (8,33)	23
Autres affections	45 (48,5)	33 (33,7)	30 (31,8)	69 (63)	177
TOTAUX	55	38	36	71	200

$\chi 2 = 9{,}7.$

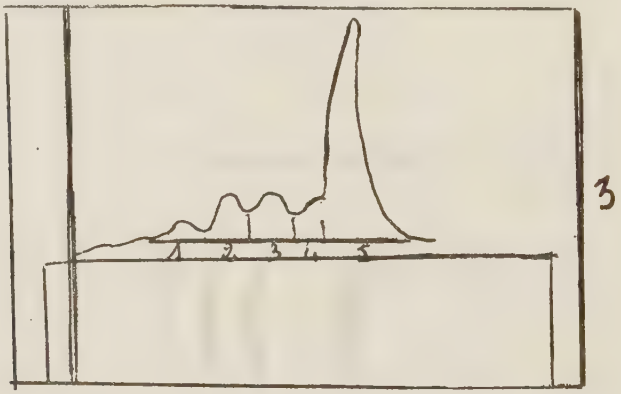
Conclusion :

Au total, cette étude ne nous permet pas de définir un aspect spécifique au cours des cirrhoses, mais seulement une prédominance de l'aspect « lactico-deshydrogénases 1, 2, 3 et 5 élevées » déjà rencontré dans les coronarites et certains cancers.

6) *Hépatites :*

a) *Nombre de cas étudiés et aspects caractéristiques :*

Nous avons étudié 16 cas d'hépatite. On notait huit fois une élévation des isoenzymes 4 et 5, cinq fois une augmentation isolée de la lactico-deshydrogénase 5 et trois fois des aspects variés : deux aspects 1, 2, 3 et 5 élevés et un aspect 1, 2 et 3 élevé. Nous n'obtenons pas d'aspect caractéristique, mais nous constatons que l'élévation de l'isoenzyme 5 est fréquente.



Lactico-deshydrogénases sériques d'un sujet atteint d'hépatite (élévation LDH 5)

b) *Une observation typique :*

M. D... Lucien, 52 ans.

— Aucun antécédent reconnu.

— Le malade consulte pour une température à 38°5 avec asthénie.

— Des troubles digestifs, nausées, diarrhée, douleurs épigastriques.

— L'examen physique montre une langue saburrale, une discrète sensibilité de l'hypocondre droit sans hépatomégalie.

— Devant ce tableau clinique évoluant depuis six jours, le diagnostic d'hépatite est suspecté, le malade est hospitalisé.

— A son entrée : le tableau clinique se précise rapidement.

— Apparition d'un subictère conjonctival, puis cutanéo-muqueux généralisé.

— Les urines foncées sont diminuées de volume, les selles décolorées.

— Progressivement, les troubles digestifs s'amendent alors que l'on note une légère hépatomégalie.

— Les examens complémentaires permettent de confirmer le diagnostic.

— On note une hyperbilirubilémie modérée : 56 mg/litre. Bilirubine directe : 35 mg./litre.

— Le taux des phosphatases alcalines reste normal.

— Une baisse de cholestérol estérifié : 0,90 g/litre.

— Le taux de prothrombine est à 50 %.

— Les signes de cytolyse sont importants : 24 heures après le début de l'ictère, le taux des transaminases sériques est à 900 UF pour la SGOT et 1.280 pour la SGPT.

A cette même date, on note une très forte élévation en pourcentage du taux de l'isoenzyme 5 *de la lactico-deshydrogénase :* 57 % *et à un moindre degré, celui de l'isoenzyme* 4 *:* 12 %.

— Les autres examens complémentaires montrent :

Un hémogramme normal,

Une vitesse de sédimentation globulaire légèrement accélérée : 13 - 34.

Il n'existe aucune signe d'atteinte rénale.

Le diagnostic d'hépatite virale confirmé, la thérapeutique classique symptomatique est instituée. L'évolution est bénigne. Reprise de la diurèse et disparition progressive de l'ictère. On assiste parallèlement à la régression des signes de cytolyse. Six jours après le début de l'ictère, de 57 %, le taux de l'isoenzyme 5 de la lactico-deshydrogénase passe à 28,5 %. Celui de l'isoenzyme 4 reste pratiquement inchangé : 12,5 %, tandis que le taux des transmissions sériques tombe à 70 UF en ce qui concerne la SGOT et 370 pour la SGPT.

Huit jours plus tard, les isoenzymes 4 et 5 sont respectivement à 7 et 14,5 %. Le taux de la SGPT reste à 105 UF.

Un mois après le début de la phase ictérique : guérison tant clinique que biologique en particulier, disparition des signes de cytolyse avec normalisation des taux des isoenzymes et des transaminases sériques.

Au total :

Hépatite virale d'évolution favorable tant sur le plan clinique que biologique. *Importance des signes de cytolyse. On note principalement une très forte élévation en pourcentage de l'isoenzyme* 5 *de la lactico-deshydrogénase à* 57 %.

c) *Valeur statistique :*

L'étude statistique montre qu'il n'existe pas de profil caractéristique de isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours des hépatites. D'autres syndromes donnent une élévation des deux derniers isoenzymes. Nous l'avons rencontré dans des affections pulmonaires aiguës, au cours des cirrhoses en particulier, en cas de poussée, au cours de lithiases biliaires, enfin dans certains cancers des voies biliaires.

HEPATITES

	5 →	Autres aspects	TOTAUX
Hépatites	13 (1,6)	3 (12,8)	16
Autres Syndromes ° ..	20 (2)	164 (147,2)	184
TOTAUX ° ...	33	167	200

χ 2 = 0,002.

d) *Discussion de quelques points particuliers :*

L'étude du tracé électrophorétique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours des hépatites montre qu'il est difficile de définir à quel moment, au cours d'une hépatite, se situent les modifications des taux des isoenzymes 4 et 5.

L'élévation est fugitive et se place parfois tout au début, *parfois à la fin de la période de cytolyse et ne coïncide pas toujours avec l'élévation des transaminases sériques.*

Conclusion :

Donc pas d'apect caractéristique des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase au cours des hépatites. On note cependant la fréquence de l'élévation de l'isoenzyme 5. Mais, dans ce cadre, l'étude de la différence de comportement entre les isoenzymes de la lactico-deshydrogénase et les transaminases sériques nous apportera peut-être des éléments sémiologiques nouveaux.

CONCLUSION GÉNÉRALE :

Au total, ce travail nous a permis de décrire une technique de séparation et de caractérisation des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase. L'application de cette technique à l'étude de 200 malades, nous a permis d'obtenir certains résultats :

L'élévation des isoenzymes 1 et 2 avec 1 nettement supérieur à 2 est pratiquement caractéristique de l'infarctus du myocarde. Dans les autres syndromes, nous avons obtenu des aspects partiellement caractéristiques intéressants cependant par les travaux qu'ils nous permettent d'envisager et les résultats qu'ils nous laissent espérer.

Cette étude, nécessairement incomplète, nous montre qu'une voie nouvelle s'ouvre en biologie clinique. Si actuellement ce type d'examen n'est pas de pratique courante, sans doute l'avenir lui réservera-t-il un développement que l'on ne saurait encore prévoir.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BISERTE G., FARRIAUX J.P., HOSTE A., GUINAMARD M.P., FONTAINE G. :
Ann. Biol. Clin., 1966, 24, 663.

(2) BLANCO A. and ZINKHAM W.H. :
Science U.S.A., 1963, 139, 601.

(3) COHEN L., DJORJEVICH J., JACOBSEN S. :
Med. Clin. North Amer., 1966, 50, 193.

(4) COLOWICK S.P. KAPLAN N.O. :
Methods in enzymology, Acad. Press. New-York, 1965, 1, 441.

(5) FRITZ P.J., JACOBSON K.B. :
Biochemistry U.S.A. (Wash), 1965, 4, 282.

(6) FRITZ P.J. et JACOBSON K.B. :
Science U.S.A., 1963, 140, 64.

(7) GOLDBERG E. :
Arch. Biochem., 1965, 109, 134.

(8) GOLDBERG E. :
Am. N.Y. Acad. Sci., 1964, 121, 560.

(9) GOLDBERG E. :
Science U.S.A., 1963, 139, 602.

(10) KEINDING N.R. :
Scand. J. Clin. Lab. Inv., 1959, 11, 106.

(11) KREUTZER H.H., JACOBS P. :
Clin. Chim. Acta, 1965, 11, 184.

(12) KREUTZER H.H., JACOBS P., FRANCKE C. :
Clin. Chim. Acta, 1965, 11, 159.

(13) LANGE R.M. :
Am. J. Clin. Path., 1966, 46, 401.

(14) LATNER A.L., SKILLEN A.W. :
Lancet, 1961, 1286.

(15) LAURYSSENS M.G., NOBLE E., STJERNHOLM R. :
Clin. Chim. Acta, 1964, 9, 276.

(16) LAYCOCK M.V., THURMAN D.A., BOULTER D. :
Clin. Chim. Acta, 1965, 11, 98.

(17) LECLERC M. :
Pharm. Biol., 1966, 4, 145.

(18) LECLERC M., LECLERC F., WAGNER D. :
Pharm. Biol., 1965, 3, 385.

(19) MARKERT Cl. :
Science U.S.A., 1963, 140, 1329.

(20) MARKERT Cl. et MOLLER F. :
Proc. Nat. Ac. Sc. (Wash), 1959, 45, 753.

(21) PLUMMER D.T., ELLIOTT B.A., COOKE K.B., WILKINSON J.H. :
Bioch. J., 1963, 87, 416.

(22) PLUMMER D.T. et WILKINSON J.H. :
Bioch. J., 1963, 87, 423.

(23) PRESTON J.A., BATSAKIS J.G., BRIERE R.O. :
Am. J. Clin. Path., 1964, 42, 623.

(24) PRESTON J.A., BRIERE R.O., BATSAKIS J.G. :
Am. J. Clin. Path., 1965, 43, 256.

(25) RAABO E. :
Scand. J. Clin. Lab. Inv., 1963, 15, 405.

(26) RICHTERICH R., SCHAFROTH P., AEBI H. :
Clin. Chim. Acta, 1963, 8, 178.

(27) SHAPIRA F. :
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1965, 10, 259.

(28) SMITHIES :
Bioch. J., 1955, 61, 629.

(29) STRANDJORD P.E., CLAYSON K.J. :
J. Lab. Clin. Med., 1966, 67, 131.

(30) VAN DER HELM H.J. :
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 124.

(31) WIELAND Th. et PFLEIDERER G. :
Bioch. Zeitsch, 1957, 329, 112.

(32) WIEME R.J. :
Clin. Chim. Acta, 1959, 4, 317.

(33) WIEME R.J., VAN SANDE M., KARCHER D., LOWENTHAL A., VAN DER HELM H.J. :
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 750.

(34) WROBLEWSKI F., LADUE J.S. :
Proc. Soc. Exprl. Biol. Med., 1955, 90, 210.

(35) YAKULIS V.C., GIBSON C.W., HELLER P. :
Am. J. Clin. Path. 1962, 38, 378.

Vu
le Président de Thèse

Vu le Doyen
Faculté de Médecine de Paris

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
le Vice-Président du Conseil de l'Académie de Paris.